

1. Определение и классификация заболевания
2. Эпидемиология
3. Этиология и патогенез
4. Клинические проявления
5. Диагностика
6. Лечение

## Определение заболевания и классификация

Синдром гиперпролактинемии

Симптомокомплекс, обусловленный избыточной секрецией пролактина гипофизом, сопровождающийся гипогонадизмом и галактореей

- Гиперпролактинемический гипогонадизм.
  - ✧ Прولاктиномы.
    - Макроаденомы.
    - Микроаденомы.
  - ✧ Идиопатическая гиперпролактинемия.
- Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями.
  - ✧ Гормонально-активные аденомы гипофиза.
  - ✧ Гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли селлярной и параселлярной областей.
  - ✧ Синдром пустого турецкого седла.
  - ✧ Системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулез и др.).
  - ✧ Патология сосудов головного мозга.
  - ✧ Лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия.
  - ✧ Лимфоцитарный гипофизит.
- Симптоматическая гиперпролактинемия.
  - ✧ Поражение периферических эндокринных желез.
  - ✧ Медикаментозная гиперпролактинемия.
  - ✧ Нервно-рефлекторная гиперпролактинемия.
  - ✧ Почечная, печеночная недостаточность.
  - ✧ Наследственные заболевания.
  - ✧ Алкогольная гиперпролактинемия.
  - ✧ Психогенная гиперпролактинемия.
  - ✧ Гиперпролактинемия профессиональных спортсменов.
- Внегипофизарная продукция пролактина.
- Бессимптомная гиперпролактинемия (макропролактинемия).
  - Сочетанные формы.

## Эпидемиология заболевания

Распространенность гиперпролактинемии, связанной с патологическими причинами, составляет около 17 человек на 1000 населения. Основной контингент пациентов с повышением пролактина составляют женщины репродуктивного возраста. Распространенность гиперпролактинемии у женщин составляет 90 случаев на 100 000 с пиком распространенности в возрасте 25 - 34 лет. В структуре эндокринного бесплодия гиперпролактинемия может достигать 20%. При

обследовании мужчин с эректильной дисфункцией гиперпролактинемия выявляется в 0,4-20% случаев, при обследовании женщин с нарушениями менструального цикла после длительного приема гормональных контрацептивов в 45-60% ситуаций фиксируется патологическое увеличение пролактина.

### **Этиология и патогенез**

Гиперпролактинемия – один из наиболее распространенных эндокринных синдромов, приводящих к нарушению репродуктивной и сексуальной функции и лакторее. Примерно в 50–60% случаев гиперпролактинемия обусловлена аденомой гипофиза

Различают физиологическую и патологическую гиперпролактинемия. Физиологическая гиперпролактинемия является нормой для таких состояний, как беременность и лактация, сон, медицинские манипуляции (гинекологическое обследование, пальпация молочных желез), прием белковой пищи, физическая нагрузка, гипогликемия, половой акт и стресс. Патологическая гиперпролактинемия может быть первичной и вторичной. Первичная патологическая гиперпролактинемия возникает при заболеваниях и/или опухолях гипоталамуса и гипофиза, ее частота составляет 60–75%. В эту группу входят пациентки с опухолями или псевдоопухолями гипоталамуса, артериовенозными пороками развития гипоталамо-гипофизарной области, повреждениями ножки гипофиза, пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (микрои макропролактиномы), интраселлярными кистами и синдромом «пустого турецкого седла» Вторичная (функциональная) патологическая гиперпролактинемия диагностируется у больных первичным гипотиреозом при наличии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), недостаточности коры надпочечников, врожденной дисфункции коры надпочечников, цирроза печени, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, гормонально-активных опухолей яичников

Одна из причин неопухолевого гиперпролактинемии – прием некоторых лекарств; ее механизм в подобном случае связан со снижением синтеза дофамина в ЦНС, блокадой транспорта дофамина в гипофиз и его взаимодействия с рецепторами Так, уровень пролактина повышается на фоне приема антипсихотических препаратов (нейролептиков), антидепрессантов, ряда гипотензивных средств, комбинированных оральных контрацептивов и противорвотных. Нейролептики чаще повышают уровень пролактина, чем другие группы препаратов. Интересно, что гиперпролактинемия у пациентов с психическими расстройствами может быть вызвана не только воздействием нейролептиков, но и влиянием основного заболевания на обмен нейромедиаторов. Так, у больных с впервые возникшим психозом, еще не получавших психотропных препаратов, частота гиперпролактинемии достигала 40,5% (50% у женщин и 36,5% у мужчин)

В основе патогенетических механизмов гиперпролактинемии лежит нарушение дофаминингибирующего влияния на синтез и выделение ПРЛ. В результате постоянной стимуляции секреции ПРЛ происходит сначала гиперплазия лактотрофов гипофиза, а затем возможно формирование микро- и макроаденомы гипофиза. Опухоли и воспалительные процессы в области гипоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение дофамина из нейронов тубероинфундибулярной области в портальную систему Наличие пролактиномы — микро- или макроаденомы гипофиза, продуцирующей

пролактин, является самой частой причиной патологического повышения пролактина. Причем пролактинома составляет приблизительно 40% всех доброкачественных образований гипофиза. При этом вследствие гипертрофии лактотрофов происходит повышение выброса пролактина в кровь. При идиопатической гиперпролактинемии отсутствуют органические изменения в ЦНС. Возможно, существование этой формы связано с тем, что для пролактина нет механизма обратной связи, таким образом получается, что пролактин находится под прямым влиянием гипоталамуса. Гипоталамо-гипофизарная система осуществляет на него как тормозящее, так и стимулирующее действие посредством эндокринных, аутокринных и паракринных механизмов.

## **Клиническая картина**

Клиническая картина гиперпролактинемии характеризуется нарушением менструального цикла, чаще по типу олиго- и опсоменореи, первичной или вторичной аменореи. При умеренной гиперпролактинемии менструальный цикл может быть регулярным, однако может сопровождаться нарушениями лютеиновой фазы цикла и бесплодием. В 1/5 всех случаев заболевания, гиперпролактинемия и нарушения менструального цикла возникают с момента наступления менархе, что проявляется олигоменореей или аменореей. Галакторея (лакторея) — патологический процесс выделения молозива из молочных желез вне связи с процессом кормления — варьирует от единичных капель молозива до струйного выделения молока. Данный симптом наблюдается у женщин с гиперпролактинемией — в 30—80% случаев. По данным исследователей, имеется статистически значимая зависимость между уровнем ПРЛ и характером отделяемого. При выраженной гиперпролактинемии чаще встречаются молокообразные выделения. По классификации ВОЗ (1993) различают три степени выраженности галактореи: — I степень — единичные капли при сильном надавливании; — II степень — струйное выделение молока или обильные капли при несильном надавливании; — III степень — спонтанное выделение молока. Бесплодие как первичное, так и вторичное является одной из основных жалоб пациенток с гиперпролактинемией. Несколько чаще по сравнению с общей популяцией имеются указания на выкидыши на ранних сроках беременности. Изменения в молочных железах при длительной гиперпролактинемии и аменорее характеризуются наличием их умеренной гиперплазии, не характерной для аменореи при эстрогендефицитных состояниях. Этот клинический признак может указывать на гиперпролактинемию. Учитывая наличие гипозагогенемии у женщин с гиперпролактинемией, при гинекологическом исследовании возможно выявление характерного состояния вульвы и слизистой влагалища, низкого цервикального числа и гипопластичной матки, что четко коррелирует с длительностью заболевания и уровнем ПРЛ и эстрогенов.

Наиболее полная клиническая форма заболевания — сочетание аменореи, бесплодия и молокоподобных выделений из молочных желез — чаще встречается у пациенток с пролактиномами. При ином генезе отмечают нарушения менструального цикла (чаще по типу опсоменореи) либо неполноценность лютеиновой фазы; обращает на себя внимание обилие жалоб вегетативного характера

У мужчин наблюдается бесплодие, снижение либидо и потенции, гинекомастия и галакторея (редко).

Неврологическая симптоматика при наличии пролактинсекретирующей опухоли гипофиза чаще отмечается при макроаденомах, возникает вследствие воздействия опухоли на окружающие мозговые структуры и проявляется головной болью. Нарушение зрения при этом возможно при затрагивании хиазмы зрительных нервов [18]. Гирсутизм (в 25% случаев), а также себорея и акне развиваются при гиперпролактинемии вследствие избыточной продукции надпочечниковых андрогенов.

### **Диагностика**

Диагноз ставится после определения достоверно повышенного уровня пролактина в плазме крови. Забор крови проводится натощак с 8 до 11 ч утра. Гинекологические или ультразвуковые исследования до взятия крови категорически запрещены. Пролактин определяется при сохраненном ритме менструаций на 2–3-й день цикла, а при аменорее и олигоменорее – в любой день. Повторное исследование проводится при регулярном ритме на 2–3-й день следующего цикла, а при ановуляции – через 10–14 дней. Повышенный уровень ПРЛ в 2 образцах крови является основанием для постановки диагноза гиперпролактинемии.

Содержание ПРЛ в сыворотке крови здоровых женщин не превышает 600 мЕД/л (20 нг/мл). Повышение уровня ПРЛ до 2000 мЕД/л вызывается преимущественно «функциональными» причинами и чаще характерно для гиперпролактинемии при синдроме «пустого» турецкого седла, гормонально-неактивной опухоли гипофиза, идиопатической гиперпролактинемии и симптоматических форм. Уровень гормона более 2000 мЕД/л характерен для гиперпролактинемии опухолевого генеза. Более высокие уровни ПРЛ характерны для пациентов с макроаденомами гипофиза. При повышении ПРЛ до 1000 мЕД/л рекомендуется проведение повторных двух-трехкратных исследований во избежание ошибок в его определении

Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием sellarной области или несовершенством лабораторной диагностики – «НООК» -эффектом. «НООК» -эффект – это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях

Повышение уровня пролактина при отсутствии каких-либо клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии. При макропролактинемии в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов. Эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем

Основной метод — МРТ головного мозга. КТ используют в случае невозможности проведения МРТ. Для уточнения состояния матки и яичников проводят УЗИ малого таза

### Лечение

При первичном гиперпролактинемическом гипогонадизме метод выбора - медикаментозная терапия агонистами дофамина. Реже при пролактиномах возникает необходимость оперативного вмешательства либо лучевой терапии. Хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания, в большинстве случаев медикаментозную терапию проводят длительно, иногда пожизненно. Дофаминомиметики не только помогают достичь нормопролактинемии, но и обладают антимиотическим эффектом. При ином генезе повышения продукции пролактина используют патогенетическую терапию основного заболевания.

При феномене макропролактинемии лечение не требуется.

В период определения оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина измеряют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 6 мес.

При идиопатической форме гиперпролактинемии, когда существует возможность ремиссии, целесообразно ежегодно отменять препараты (на 1–2 мес), контролируя при этом уровень пролактина в крови и отслеживая симптоматику.

При пролактиномах необходимо ежегодно проводить МРТ головного мозга.

В случае наступления беременности агонисты дофамина отменяют.

При отсутствии опухоли тактика наблюдения за беременностью и ведение родов обычные, грудное вскармливание разрешено. Вопрос о необходимости возобновления терапии решают после завершения периода кормления.

Каберголин – эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг в неделю, хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг нед.

2. Бромокриптин\* – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии более 30 лет назад. В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Начальная дозировка составляет 0,625-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки.

3. Хинаголид – является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

Основными критериями для отмены медикаментозной терапии являются:

- о продолжительность лечения более 2-х лет;
- о нормализация уровня пролактина;
- о отсутствие аденомы по данным МРТ;

- о значительное уменьшение размеров опухоли (более 50% от исходного размера или уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм);
- о беременность;
- о постменопауза;
- о возможность дальнейшего медицинского наблюдения.

После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет  
Детализированные показания к хирургическому лечению [5,10,52]:

- о Увеличение размеров опухоли, несмотря на оптимальную схему лечения;
- о Апоплексия гипофиза;
- о Непереносимость медикаментозной терапии;
- о Макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофамина;
- о Микроаденома, резистентная к лечению агонистами дофамина, у пациентов, планирующих беременность;
- о Компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения;
- о Пролактинома с кистозным компонентом, резистентная к лечению;
- о Ликворея на фоне приема агонистов дофамина;
- о Макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина.

Проведение лучевой терапии пациентам с пролактиномами рекомендуется только в случаях необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции или непереносимости /резистентности к лечению агонистами дофамина при агрессивных пролактинах или пролактокарциномах

## Список литературы

Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.  
ISBN 978-5-9704-2471

Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение Д.м.н., гл.н.с. О.Р. ГРИГОРЯН, асп. А.А. ЛАРИНА, д.м.н., проф., зав. отд. Е.Н. АНДРЕЕВА, акад. РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Минздрава России, Москва

### Клинические рекомендации

Гиперпролактинемия. Год утверждения 2016  
Российская ассоциация эндокринологов

Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению Т.В.Овсянникова, И.О.Макаров, Д.П.Камилова, А.М.Хачатрян ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Клинические лекции

Клиническая эндокринология. Руководство для врачей Под ред. ЕА Холодовой –М 000  
Медицинское информационное агенство 2011г